

THESIS

MUNICH

1966

VERSUCHE ZUR BEEINFLUSSUNG DER LEBERDURCHBLUTUNG BEIM
KANINCHEN IM HINBLICK AUF BALNEOLOGISCHE MASSNAHMEN

Burkhard Bauer

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153516_0080

AUS INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE
UND RÖNTGENOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
"RIEDER-INSTITUT"

Direktor: Professor Dr. H. von BRAUNBEHRENS

VERSUCHE ZUR BEEINFLUSSUNG DER LEBERDURCHBLUTUNG BEIM
KANINCHEN IM HINBLICK AUF BALNEOLOGISCHE MASSNAHMEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Burkhard Bauer
aus Seefeld/Obb.

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. H. W. PABST
Mitberichterstatter:	Professor Dr. H. von BRAUNBEHRENS
Dekan:	Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 10. 1966

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	5
II. Methoden	
Beschreibung	7
Beurteilung	9
III. Versuche	
Durchführung	13
Berechnung	15
IV. Ergebnisse	20
V. Statistische Prüfung	22
VI. Diskussion	25
VII. Zusammenfassung	27
Literaturverzeichnis	29

DIE LEBERDURCHBLUTUNG DES KANINCHENS

Sowohl aus diagnostischen als auch aus therapeutischen Gründen spielt die Messung der Leberdurchblutung eine bedeutende Rolle. Es soll in dieser Arbeit mit Hilfe der Radiogoldclearance untersucht werden, welche Wirkung das thermoindifferente Bad, die intravenöse Applikation von Mergentheimer Albertquelle und als Kontrolle die Verabreichung von Decholin intravenös auf die Leberdurchblutung des Kaninchens hat.

Ältere Arbeiten, die Versuche mit der Hürthleschen Stromuhr (38) oder der Reinschen Thermostromuhr (18, 37, 21, 22) oder noch anderen Methoden (4) beschreiben, sind mit großen methodischen Fehlern behaftet, so daß ihre Ergebnisse heute nur noch mit Einschränkung gültig sind.

Aus Arbeiten jüngerer Datums läßt sich für diagnostische Fragen entnehmen, daß die Leberdurchblutung bei akuter Hepatitis vermindert ist (10, 24). Diese Ergebnisse wurden mit der Acetylenresorptionsmethode nach Hennig und Mitarbeitern (23) gewonnen. Landes und Kummer untersuchten 1958 (29) Hepatitispatienten gleichzeitig nach der Radiogold- und der Bromsulfalein (BSP)-Methode und stellten fest, daß bei Hepatitis die Leberdurchblutung kaum vermindert ist, wohl aber die Leberzellfunktion. Bei Leberzirrhose wird übereinstimmend (10, 29) eine Minderdurchblutung der Leber angegeben.

Die künstliche Beeinflussung der Leberdurchblutung gelingt mit verschiedenen physikalisch-therapeutischen und medikamentösen Maßnahmen. Behring er stellte in seiner Arbeit (2) fest, daß durch tiefererwärmende Kurzwellenbehandlung und durch niederfrequente Impulsströme eine Vergrößerung des Leberminutenvolumens zu erreichen ist, durch Impulsströme von 100 Hz und galvanische Grundströme jedoch nicht. Bei Untersuchungen mit Röntgenbestrahlungen von Kaninchen fand Zwanzger (41), daß bei einer Kopfhals-Bestrahlung mit 850 r die Leberdurchblutung stark ansteigt (+56%), um im Verlauf von 10 Tagen auf den Normalwert zurückzukehren. Pabst und Klemm (35) fanden, daß sich dabei nur die Leberdurchblutung, nicht aber die Leberzellfunktion ändert. Ganzkörperbestrahlung oder Teilkörperbestrahlung anderer Körperteile wirken nicht auf die Leberdurchblutung.

Die Applikation von äußerer Wärme in Form von Rotlicht (2), heißen Katalpasmen (16) oder anderer Art (14, 27, 36) hat keinen Einfluß auf die Leberdurchblutung. Pabst hat bei Anwendung feuchter Wärme sogar eine Abnahme festgestellt (36). Auch lokale äußere Kälte ist nicht leberdurchblutungswirksam (14, 27).

Durch Orthostase wird nach D e m l i n g und G r o m o t k a (16) der Leberblutfluß um etwa 50% vermindert. Er regelt sich aber relativ schnell wieder ein, umso schneller, je mehr der Patient kurzes Aufstehen nach Bett-ruhe wieder gewohnt ist. Körperliche Arbeit ändert nach K i n z l m e i e r und Mitarbeitern (27) das Leberminutenvolumen nicht.

Balneologische Maßnahmen wirken auf das Leberminutenvolumen in der Art, daß ein thermoindifferentes Bad nach P e l l e r eine Abnahme um 12% bewirkt (36), ein hyperthermisches Bad eine Abnahme um 25%, ein CO₂- oder Schwefelbad eine 5%ige Steigerung relativ zum thermoindifferenten Bad, also insgesamt auch eine Verminderung (15). Mineralwasser steigert als Trank weder die Leberdurchblutung noch die Cholerese, wie D e m l i n g und G r o m o t k a (15) mit Mergentheimer Albertquelle und M e i e r (30) mit Luciusquelle feststellen konnten. Ein kräftiges Frühstück hingegen vermehrt nach einer Untersuchung von B e h r i n g e r (2) die Leberdurchblutung in der sogenannten trophotropen Phase um 13%.

An Medikamenten, die den Leberblutfluß beeinflussen, sind vor allem die Thioctsäure, die nach K u m m e r und O t t (28) eine Steigerung des Leberblutflusses bei Hepatitis hervorruft, und die Dehydrocholsäure zu nennen, die ebenfalls als durchblutungsfördernd bezeichnet wird (12).

Die umstrittene Wirkung des Adrenalins konnte durch G r a b n e r und Mitarbeiter (20) geklärt werden. Sie stellten fest, daß durch die gefäßverengende Wirkung des Adrenalins das Gesamtgefäßvolumen der Leber verkleinert wird, und bei gedrosseltem Zufluß aus der Arteria hepatica und Vena portae zunächst der Ausfluß aus den Venae hepaticae steigt, was je nach Untersuchungsmethode eine mehr oder minder starke Mehrdurchblutung vor-täuscht.

Alle diese Ergebnisse mit Ausnahme der besonders bezeichneten sind durch Untersuchung am Menschen gewonnen.

METHODEN

Daß auch unter den neueren Autoren noch keine Einigkeit über Einzelheiten der Leberdurchblutung besteht, liegt hauptsächlich an den angewandten Methoden. Von den zur Zeit gebräuchlichen Verfahren, den Leberblutfluß zu bestimmen, ist zunächst die von H e n n i n g, D e m l i n g und K i n z l m e i e r (23) angegebene Acetylenresorptionsmethode zu nennen. Sie beruht darauf, daß das Acetylen im Körper nicht verändert wird, im Blut gut löslich ist und Darmwand wie Lungenepithelien leicht durchdringt. Man bringt dazu chemisch reines Acetylen durch eine Duodenalsonde in das leere Duodenum und läßt es kontinuierlich zuströmen. Entsprechend dem Partialdruck dringt es durch die Darmwand in die Blutbahn, in der es in die Lunge gelangt und abgeatmet wird. Das Acetylen läßt sich in den Ausatemungsgasen quantitativ bestimmen. Vermehrt oder vermindert sich die portale Leberdurchblutung, so wird bei reichlichem Angebot entsprechend mehr oder weniger Acetylen zur Lunge transportiert, wo es ausgeatmet und erfaßt wird.

Ein völlig anderes Prinzip liegt den Methoden zugrunde, die den Wärmetransport durch das Blut für die Messung ausnützen. Die dafür gebräuchlichen Wärmeleitsonden haben zwei nahe beieinander liegende Drahtlötstellen, zwischen denen eine der Temperaturdifferenz proportionale elektrische Spannung entsteht. Heizt man die eine Lötstelle auf, so ist die Temperaturdifferenz und damit die Spannung umso geringer, je schneller die Wärme abtransportiert wird, das heißt, je stärker der jeweilige Gewebsbezirk durchblutet wird.

Von dieser Methode gibt es in der Hauptsache drei Variationen. Die einfachste aber ungenaueste ist die von D e m l i n g und G r o m o t k a (13) angegebene, bei der durch eine rektal eingeführte Wärmeleitsonde die Durchblutung der Sigmaschleimhaut stellvertretend für die portale Durchblutungsgröße der Leber bestimmt wird.

Technisch schwieriger aber genauer ist die Methode, die G r a b n e r und N e u m a y r (19) beschreiben. Dabei wird eine Wärmeleitsonde unter Röntgenkontrolle als Venenkatheter durch den rechten Vorhof in die Lebervene vorgeschoben. Der Wärmeabtransport von der beheizten Lötstelle der Sonde stellt ein relatives Maß des Blutminutenvolumens dar, das durch die Venae hepaticae aus der Leber abfließt.

Nach B o c k , G r a f und H e n s e l (5) wird eine Wärmeleitsonde

durch eine Punktionsnadel in Blindpunktion oder unter laparoskopischer Sicht in das Lebergewebe geschoben und die Durchblutung eines allerdings recht kleinen Leberbezirkes direkt gemessen.

Wieder ganz anders sind die Farbstoffmethoden, bei denen die Fähigkeit der Leber, beziehungsweise bestimmter zellulärer Bestandteile der Leber, bestimmte Stoffe aus dem Blut zu eliminieren, ausgenutzt wird. Es eignet sich dafür das Bromsulfalein (BSP), das für den einfachen Leberfunktionstest schon länger bekannt ist.

Zur Messung des Leberblutflusses legt man nach **B r a d l e y** (6) eine intravenöse BSP-Dauertropfinfusion an und füllt zunächst den Kreislauf auf, um dann die Zulaufmenge so groß zu halten, daß die arterielle Konzentration, die mit der in einer Armvene übereinstimmt, genau gleich bleibt. Die pro Zeiteinheit zulaufende Menge an BSP entspricht der Extraktionsleistung des Lebergewebes und bei gleichbleibender Zelleistung dem Angebot von BSP an die Leber, also dem Leberblutfluß. Diese relative Bestimmung läßt sich zur quantitativen ausweiten, wenn man zusätzlich durch eine Armvene einen Katheter legt, der durch das Herz in die Lebervene zu liegen kommt. So läßt sich auch die BSP-Konzentration in der Lebervene bestimmen und das Leberminutenvolumen aus der extrahierten Menge und der Konzentrationsdifferenz zwischen Vena portae (allgemein arterielles System) und Vena hepatica errechnen. Voraussetzung ist die Leberpflichtigkeit der Testsubstanz.

Eine abgewandelte Form der Farbstoffclearancemethode ist die mit Jod-131-markiertem Radiobengalrot, die **W o l f**, **H e n n i n g** und **K i n z l m e i e r** (40) beschrieben haben. Nach dem Einspritzen einer bestimmten Menge Radiobengalrot - es genügen 0,005 mCi - mißt man den Konzentrationsabfall im peripheren Blut durch Messung der Aktivitätsabnahme über dem Oberschenkel und die Konzentrationszunahme in der Leber durch Aktivitätsmessung über der Leber. Das kann beides unblutig geschehen und stellt für den Patienten eine sehr geringe Belastung dar.

Bei beiden Verfahren wird die Funktion des Lebergewebes und der Leberblutfluß zusammen erfaßt.

1952 führten **D o b s o n** und **J o n e s** (17) die Kolloidclearancemethode mit radioaktivem Chromphosphat ein. Sie gingen davon aus, daß kolloidale Partikel von den Reticuloendothelzellen aus dem Blut eliminiert werden, und zwar, wie sich zeigte, zu 80 - 90% vor allem in der Leber und geringgradig auch in der Milz. Eine einmal injizierte Menge radioaktiven Chromphosphats verläßt langsam das Blut, um sich in Leber und Milz anzureichern. Die blutige oder unblutige Aktivitätsmessung über eine längere Zeit zeigt, daß die Konzentration im Blut im Verlauf zweier sich überschneidender e-Funktionen abfällt. Die erste schnelle Phase, in der weit über 90 % des

Kolloids die Blutbahn verlassen, ist nach wenigen Minuten beendet. Daran schließt sich eine Phase langsamen Abfalls an, deren Ende sich nicht bestimmen läßt. Die Größenordnung ist etwa eine Stunde.

Um von der Verschwinderate des Kolloids auf die Durchblutung der Leber schließen zu können, muß man beachten, daß bei einmaligem Leberdurchgang nur etwa 80 - 90 % des Kolloids das Blut verläßt. Der Prozentsatz ist abhängig von der Partikelgröße und nimmt mit ihr je nachdem zu oder ab. Auch die Kolloidmenge muß beachtet werden, da bei Überforderung der Phagocytoseleistung der Kupfferschen Sternzellen in der Leber der sogenannte overloading-effect auftritt. Die Grenze liegt nach D o b s o n und J o n e s für den einmaligen Versuch beim Kaninchen bei etwa 0,25 mg, nach V e t t e r , F a l k n e r und N e u m a y r (39) ebenso beim Menschen. Eine Überladung der RES-Zellen mit Kolloid tritt bei mehreren Versuchen hintereinander erst bei wesentlich größeren Mengen ein, beim Menschen oberhalb 1,5 mg (39).

Da das radioaktive Chromphosphatkolloid sehr schwierig herzustellen ist, brachten N e u m a y r , F a l k n e r und V e t t e r (32) 1955 mit der Radiogoldmethode eine Verbesserung, der das gleiche Prinzip zugrunde liegt. Die Autoren weisen darauf hin, daß relativ große Partikel die Lungenkapillaren nicht passieren können, und ganz kleine Teilchen von den Zellen des RES nicht erfaßt werden. Letztere sind die Ursache für den flachen Endteil der Kurven, die sogenannte Restaktivität.

Diese Restaktivität muß von der ursprünglichen Aktivitätskurve abgezogen werden, um die reine e-Funktion zu erhalten, die im semilogarithmischen Maßstab gezeichnet eine Gerade ergibt. Deren Steigung, die sich rechnerisch oder graphisch ermitteln läßt, ist ein Maß der Leberdurchblutung.

Wir wollen nun untersuchen, welche Vor- und Nachteile die einzelnen Methoden haben, und begründen, warum für diese Arbeit die Radiogoldmethode gewählt wurde.

Die von H e n n i n g , D e m l i n g und K i n z l m e i e r (23) angegebene Acetylenresorptionsmethode ist mit Recht wieder verlassen worden, da sie nur die portale Blutflußmenge und davon nur einen geringen Teil erfaßt (12). Da die Blutzufuhr aus der Arteria hepatica unberücksichtigt bleibt, und der Darm in verschiedenen Abschnitten verschieden stark durchblutet wird, erhält man nicht einmal ein qualitatives Maß.

Dasselbe gilt für das Kalorimetersondenverfahren, bei dem die Sonde im Darm liegt und von einer Durchblutung der Darmschleimhaut auf die portale Durchblutungsgröße geschlossen wird (15).

Demgegenüber hat das andere Thermosondenverfahren, nach dem die Sonde direkt in das Lebergewebe geschoben wird, einige Vorteile. Es wird mit hoher Empfindlichkeit (33) direkt im Lebergewebe gemessen und zwar kontinuierlich unter Erfassung auch kurzfristiger Schwankungen über eine lange Zeit, bis zu 36 Stunden (16). Außerdem ist diese Methode unabhängig von der Leberzellfunktion.

Die Nachteile sind, daß nur ein sehr kleiner Gewebsbezirk von etwa 1 ccm (5) erfaßt wird und, daß durch die Verletzung des Gewebes ein Reiz ausgeübt wird, der das Meßergebnis verfälscht. Kommt die Sonde zufällig in die Nähe eines größeren Gefäßes zu liegen, so liegen ganz andere Wärmeleitverhältnisse vor, als im übrigen Lebergewebe (31).

Die Methode läßt also durchaus eine Messung der Leberdurchblutungsänderung bei einem Patienten während einer bestimmten Zeit zu, doch ist eine Absolutmessung wegen der unsicheren Lage der Sondenspitze aber auch der verschiedenen Wärmeleitzahl des Lebergewebes etwa bei Verfettung nicht möglich. Auch ist die Belastung für den Patienten sehr erheblich, da von einer Blindpunktion allgemein abgeraten wird. Die Anwendung dieses Verfahrens ist nur zu vertreten, wenn ohnehin eine Laparoskopie oder Laparotomie durchgeführt wird.

Die von G r a b n e r und N e u m a y r (19) entwickelte Thermosondenmethode in der Lebervene erfaßt den ganzen Ausfluß des Blutes aus der Leber und macht keine Verletzung des Lebergewebes nötig, doch ist die sehr aufwendige Legung des Lebernervenkatheters durch das rechte Herz eine Belastung für den Patienten, die die Grenze des Vertretbaren übersteigt, obwohl das G r a b n e r und Mitarbeiter verneinen (20).

Die Methode hat aber auch einen erheblichen Nachteil:

Wenn zum Beispiel durch Gabe von Adrenalin oder aus einem anderen Grund sich die Lebergefäße verengen, wird die Leberdurchblutung vermindert, während wegen der Verkleinerung des gesamten Gefäßvolumens in der Leber ein erhöhter Ausfluß aus den Lebervenen beobachtet wird. Es ist also falsch, zu behaupten, daß der venöse Ausfluß aus der Leber repräsentativ für die gesamte Leberdurchblutung sei, wie dies G r a b n e r und N e u m a y r schreiben (19).

Demgegenüber haben die Clearancemethoden trotz des Nachteils, kurzfristige Schwankungen nicht zu erfassen, den Vorteil, die Durchblutung des ganzen Organs zu messen, wenn ihre sonstigen Besonderheiten genügend beachtet werden.

Zu der viel verwendeten Bromsulfaleinclearancemethode ist zu sagen, daß das BSP nicht so streng leberpflichtig ist, wie man angenommen hat. C o h n und Mitarbeiter machten die nicht unwiderlegt gebliebene Feststellung, daß die Skelettmuskulatur 25 - 30 % des infundierten BSP auch bei kontinuierlicher Zufuhr aufzunehmen vermag (11). Auch B r a u e r und Mitarbeiter (8) und N e u m a y r (31) wiesen auf den Fehler durch extrahepatische Beseitigung von BSP aus dem Serum hin. B r a d l e y nimmt allerdings maximal 5 % extrahepatische BSP-Elimination an (6). Wegen der noch unbekannten Größe dieses Anteils läßt sich dies Verfahren nicht zur quantitativen Bestimmung des Leberminutenvolumens verwenden. Es kann höchstens eine qualitative Bestimmung der Durchblutungsänderung vorgenommen werden. Doch ist auch dabei Vorsicht geboten, weil noch nicht bekannt ist, durch welche Faktoren die Skelettmuskulatur in ihrer BSP-Extraktion beeinflußt wird.

Daß von dem infundierten BSP in der Galle nur 30 - 65 % gefunden werden (11), kann nicht als Argument in diesem Sinn gewertet werden, da nach B r a u e r und Mitarbeitern (8) das BSP in den Leberzellen vor der Exkretion in die Galle zum Teil chemisch verändert wird.

Auch aus technischer Sicht muß man der BSP-Methode nach B r a d l e y (6) gegenüber Bedenken haben; denn sie erfordert erstens eine Präzisionsinfusion, die - kontinuierlich regelbar - einen exakt gleichbleibenden Zufluß von BSP liefert. Zweitens ist der notwendige Lebernervenkatheter für den Patienten eine große Belastung und an großen apparativen Aufwand gebunden. Gegen den vereinfachten aber dann ungenaueren BSP-Test, bei dem nach einmaliger Injektion nur einzelne Blutproben abgenommen werden, gilt letzterer Einwand nicht.

Die Extraktion des BSP aus dem Serum ist eine Leistung der Leberparenchymzellen. Deshalb ist sie von deren Funktionszustand in hohem Grade abhängig. Man kann also bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Parenchymschädigung der Leber gegeben ist, die BSP-Methode nicht zur Messung der Leberdurchblutung heranziehen (31).

Eine Variation der Farbstoffmethoden benützt Radiobengalrot und bringt dadurch wesentliche Vereinfachungen: Man kann kontinuierlich die Farbstoffkonzentration unblutig durch Aktivitätsmessung bestimmen und muß nur einmal eine

bestimmte Farbstoffmenge intravenös injizieren. Ein Lebernervenkatheter ist nicht nötig, da die Konzentrationsabnahme im Serum der Aktivitätsabnahme über einer Extremität entspricht. Die wechselnde Blutfülle in den Gliedern geht als Fehlerquelle ein. Zur Kontrolle mißt man die Aktivitätskurve über der Leber, wobei die Gallenblase durch geeignete Kollimatoren ausgeblendet werden muß, um den Meßfehler durch das sich hier ansammelnde, ausgeschiedene Radiobengalrot klein zu halten (27).

Bei dieser Methode werden wie bei der vorher beschriebenen die Leberzellfunktion und die Durchblutung gemeinsam erfaßt, sodaß eine Minderdurchblutung von einer Funktionsbeeinträchtigung des Leberparenchyms nicht unterschieden werden kann.

Demgegenüber haben die Kolloidclearancemethoden den Vorteil, nur von der Leberdurchblutung und von den Zellen des RES abhängig zu sein, die bei Leberschädigungen nicht primär mitbetroffen sind. Der Einwand, die Strahlenwirkung des radioaktiven Kolloids beeinflusse die Phagocytoseleistung des RES, wurde widerlegt (1).

Die Nachteile der Kolloidclearance-Untersuchungen bestehen darin, daß die Extraktion des Kolloids aus dem Serum von verschiedenen Faktoren außerhalb der Leber abhängen. So hat die Durchblutungsgröße einen Einfluß, indem die Extraktionsrate pro Volumeneinheit durchströmenden Blutes mit steigendem Leberminutenvolumen abnimmt (3, 9). Nimmt die Durchströmung sehr stark zu - als Grenze wird von B r a u e r und Mitarbeitern (9) unter experimentellen Bedingungen 2 ml/g x min angegeben - steigert eine zunehmende Kolloidkonzentration die absolute Menge der eliminierten Partikel. Man muß deshalb, um die Clearanceuntersuchungen beurteilen zu können, stets etwa dieselbe Menge Kolloid injizieren. Bei der Anwendung des relativ schnell inaktiv werdenden Radiogolds Au 198 darf also kein größerer Zeitabstand zwischen den Untersuchungen an einem Patienten sein, da, um gleichbleibende Aktivität zu erhalten, mit der Zeit immer mehr Kolloid verwendet werden müßte.

Auch von der Teilchengröße des Kolloids ist die Extraktionsleistung abhängig. Bei dem anfangs allgemein verwendeten Gold mit einer Teilchengröße von 250 Å bei 90 % aller Teilchen beträgt die Elimination bei einmaligem Leberdurchgang 80 - 90 % (32); bei der Verwendung des aus A m e r s h a m / England gelieferten Goldes mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 55 Å werden nur noch 50 - 60 % bei einmaligem Leberdurchfluß aus dem Serum beseitigt (26).

Für Messungen einer Serie, vor allem aber für Messungen an einem Patienten muß daher stets Kolloid der gleichen Art, am besten der gleichen Lieferung verwendet werden, da auch innerhalb einzelner Kolloidsorten kleine Unterschiede in der Größenverteilung bestehen.

Schon aus dem bisher gesagten zeigt sich, daß Kolloidclearanceuntersuchungen nicht dazu geeignet sind, quantitative Bestimmungen des Leberminutenvolumens durchzuführen. Sie liefern nur einen Relativwert des Leberblutflusses.

Es bleibt noch zu klären, ob wirklich alles Kolloid von den RES-Zellen in der Leber abgefangen wird. Die Milz leistet weniger, als allgemein angenommen wird. Doch ist deren Anteil keine Fehlerquelle, da sie mit der Leber im Kreislauf in Serie geschaltet ist. D o b s o n und J o n e s (17) fanden von dem von ihnen angegebenen Chromphosphatkolloid in der Leber und Milz des Kaninchens zusammen 85 % der injizierten Menge. B i o z z i und Mitarbeiter (3) fanden bei Goldkolloidversuchen in den Lebern verschiedener Versuchstiere 95 - 98 %, in der Milz 2 %. Bei einer selbst durchgeführten Sektion eines Versuchskaninchens 10 Tage nach einem Doppelversuch mit je 0,075 mCi Au 198 fand sich damit übereinstimmend in der Leber 99 % und in der Milz etwa 0,7 % des in den Organen wiedergefundenen Kolloids. Die Verteilung des restlichen Kolloids auf die anderen Organe ließ sich nicht genau bestimmen, da deren Aktivität kaum über dem Nulleffekt lag, und deshalb mit einem größeren Meßfehler gerechnet werden muß.

Das Radiogold ist für Leberuntersuchungen besser geeignet als das Chromphosphat, weil es gebrauchsfertig zu beziehen ist und wegen der leichteren technischen Herstellung die Gewähr gleicher Partikelgröße eher gegeben ist.

Es wurde für die im folgenden beschriebenen Versuche die Radiogoldclearance als Untersuchungsverfahren gewählt, weil sie, wie gezeigt wurde, bei Beachtung entsprechender Voraussetzungen wie Menge und Feinheit des Kolloids, ein relatives Maß des Leberblutflusses gibt. Technisch schwierige Maßnahmen wie Präzisionsinfusion und Lebernervenkatheter sind nicht erforderlich. Es wird die Gesamtdurchblutung, sowohl der durch die Arteria hepatica als auch der durch die Vena portae zuströmende Teil gleichzeitig erfaßt, und das Ergebnis ist unabhängig von der Leberparenchymfunktion. Quantitative Aussagen sind allerdings nicht möglich, weil die extrahepatische Kolloidextraktion und der bei einmaligem Durchgang nicht abgefangene Teil des Kolloids hierfür nicht ausreichend genau bekannt sind.

Im Einzelnen wurden die Versuche, wie folgt, durchgeführt: Als Versuchstiere wurden Kaninchen von 3 - 3,5 kg verwendet, die vorher noch nicht zu anderen Versuchen herangezogen worden waren. Das Radiogold Au 198 mit

einer Halbwertszeit von 2,7 Tagen stammte vom Radiochemical Center Amersham/England. Es wurde eine Sorte gewählt, deren Partikelgröße nach Angabe des Herstellers um $55 \text{ \AA}$ lag. Die für die Versuche nötigen $0,075 \text{ mCi}$ je Injektion waren je nach Alter des Kolloids in $0,015 - 0,030 \text{ mg Au 198}$ enthalten, so daß die verwendete Kolloidmenge weit unter der mit $0,25 \text{ mg}$ angegebenen Grenze für eine einmalige Injektion lag. Die overloading-Grenze für mehrmalige Versuche wird für den Menschen bei einer Partikelgröße von $250 \text{ \AA}$ und $55 \text{ \AA}$ übereinstimmend (25, 34, 39) mit $1,5 \text{ mg}$ angegeben, was auf das Lebergewicht bezogen einer Aufnahmefähigkeit von 1 mg/kg entspricht. Das Kaninchen müßte demnach insgesamt $0,07 \text{ mg}$ in der durchschnittlich 70 g schweren Leber speichern können, also mehr, als bei den Versuchen injiziert wurde. Die tatsächliche Leistungsfähigkeit der Kaninchenleber scheint aber noch höher zu liegen; denn bei nicht zur Berechnung herangezogenen Versuchen, bei denen bis zu $0,1 \text{ mg}$ Goldkolloid injiziert wurde, zeigte sich nichts, was als overloading-effect gedeutet werden könnte.

Zur Bestimmung der Leberdurchblutung wurde die blutige Methode gewählt, wie sie bei Z w a n z g e r (41) für das Kaninchen beschrieben ist, lediglich mit einer Modifikation: Zur Entnahme von Venenblut wurde die Ohr- randvene nicht punktiert, sondern mit einem Skalpell schräg geschlitzt und dieser Schnitt zwischen den Blutentnahmen mit einem Tupfer verschlossen. Die Belästigung des Kaninchens war so geringer als das häufige Stechen mit der Kanüle, zumal meist ein einziger Schnitt genügend Blut während eines ganzen Doppelversuchs austreten ließ. Von dem austretenden Blut wurde mit einer Blutzuckerpipette je Probe $0,1 \text{ ml}$ Blut aufgesaugt und in ein mit $0,5 \text{ ml}$ Na-Citrat beschicktes Glasröhrchen geblasen. So ließen sich das Volumen der Probe und die Entnahmezeit genauer bestimmen als durch Entnahme mittels Spritze und Kanüle. Die Blutentnahmen dauerten je nach Austrittsgeschwindigkeit des Blutes zwischen 5 und 10 sec.

Nach Abnahme des Blutleerwertes wurde in die Ohr randvene des anderen Ohres $0,075 \text{ mCi Au 198}$, ad 1 ml mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt, schnell injiziert und dann nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 16 und 20 min eine weitere Probe abgenommen.

Nachdem vorher radioaktiv verschmutzte Proberöhrchen durch Leerwertbestimmung ausgeschlossen waren, wurde die Aktivität der Proben im Bohrlochszintillationszähler bestimmt, und die Impulszahl im semilogarithmischen Maßstab gegen die Zeit aufgetragen.

Dieser Versuch wurde zuerst bei dem noch völlig unbeeinflussten Tier als

sogenannter Leerversuch durchgeführt und dann eine Stunde später unter der Wirkung der zu prüfenden Therapie wiederholt. So ergaben sich zwei nahe beieinander liegende Kurven (Abb. 1), von denen die gestrichelte den Leerversuch, die ausgezogene den Therapieversuch darstellt.

Würde die Aktivität im Blut, die der Goldkolloidkonzentration entspricht, nach der Funktion

$$N = N_0 e^{-kt}$$

abfallen, müßte sie sich im semilogarithmischen Maßstab als Gerade darstellen. Die Abweichung von der Geraden kommt von dem gleichbleibenden Nulleffekt einschließlich des Leerwerts der Röhren und der sogenannten Restaktivität im Blut, die beide von den Zählraten abgezogen werden müssen, um eine Gerade zu erhalten (Abb. 2), wie es *Dobson* und *Jones* (17) in der ersten Arbeit über die Anwendung radioaktiver Kolloide in der Leberdurchblutungsmessung schon beschrieben haben.

Da die Meßwerte natürlich nicht genau auf einer Geraden, sondern zufällig gestreut daneben liegen, kann man deren Steigung graphisch oder genauer rechnerisch nach der Formel zur Ermittlung einer Regressionsgeraden bestimmen:

$$k = \frac{(t \times 10gN) - \bar{t} \times 10gN}{M(t^2 - \bar{t} \times t)}$$

wobei k den Regressionskoeffizienten

N die Zählrate

t die jeweils dazugehörige Zeit

$\bar{t}$ den Mittelwert aller Zeiten

und M den Umrechnungsfaktor für den Übergang vom $\ln$ - in das $\log$ -System von 0,4343 bedeuten.

Als Wert für die Restaktivität und den Nulleffekt wurden die Zählraten der Gläser mit den Proben von 10 bis 20 min gemittelt. Der 8-min-Wert erwies sich als signifikant höher als dieser Mittelwert. Für die Berechnung der Steigung k wurden nach Abzug der mittleren Rest- und Nullaktivität die Werte von 2 bis 6 min verwendet. Der 1-min-Wert wurde immer verworfen, ebenso der 6-min-Wert, wenn er unter 100 Impulsen/min lag.

Als Beispiel soll die Berechnung von k_b bei Tier 8 dienen (vergl. Abb. 1 und 2).

t	10	13	16	20
N	460	480	490	450

Summe = 1880; Mittelwert = 470

N	N_R	N_o	$\log N_o$	t	t^2
4220	470	3750	3,57403	2	4
1900	470	1430	3,15534	3	9
1070	470	600	2,77815	4	16
710	470	240	2,38021	5	25
600	470	130	2,11394	+6	+36
				=20	=90

Berechnung des Nenners $M(t^2 - \bar{t} \times t)$:

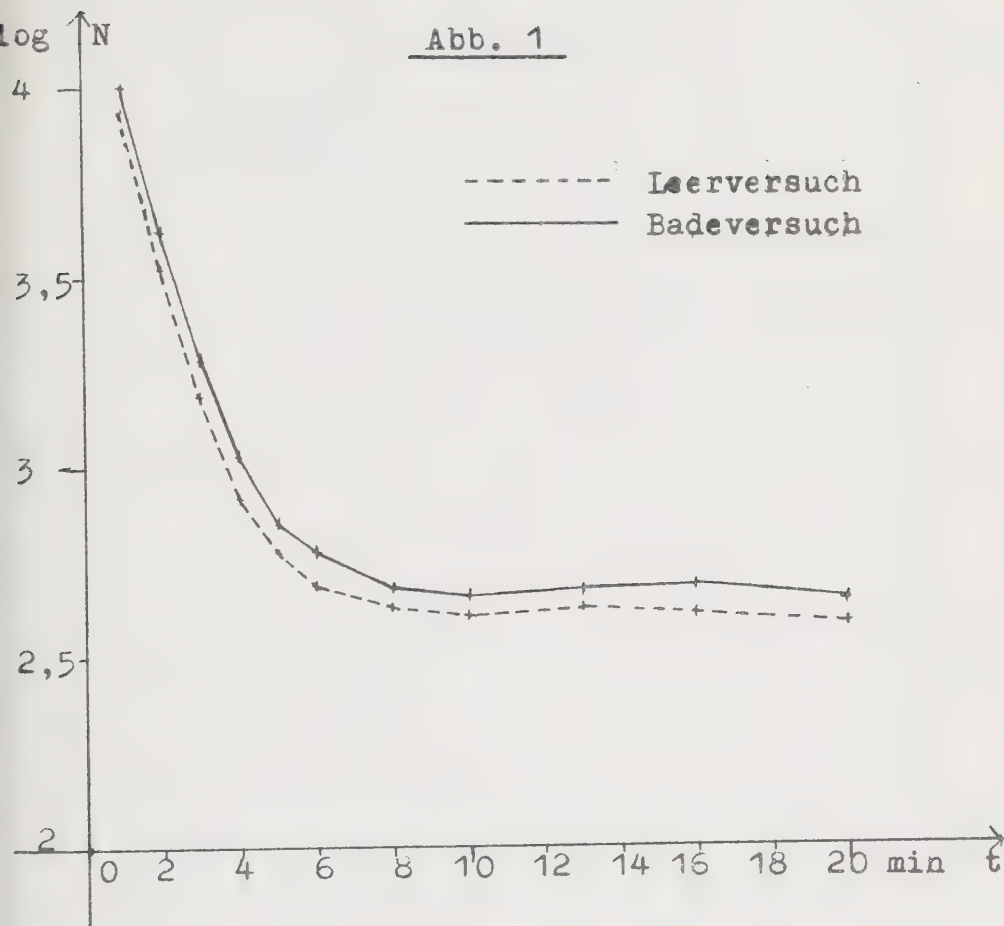
$$t = 20; N = 5; \bar{t} = t/N = 4; t^2 = 90;$$

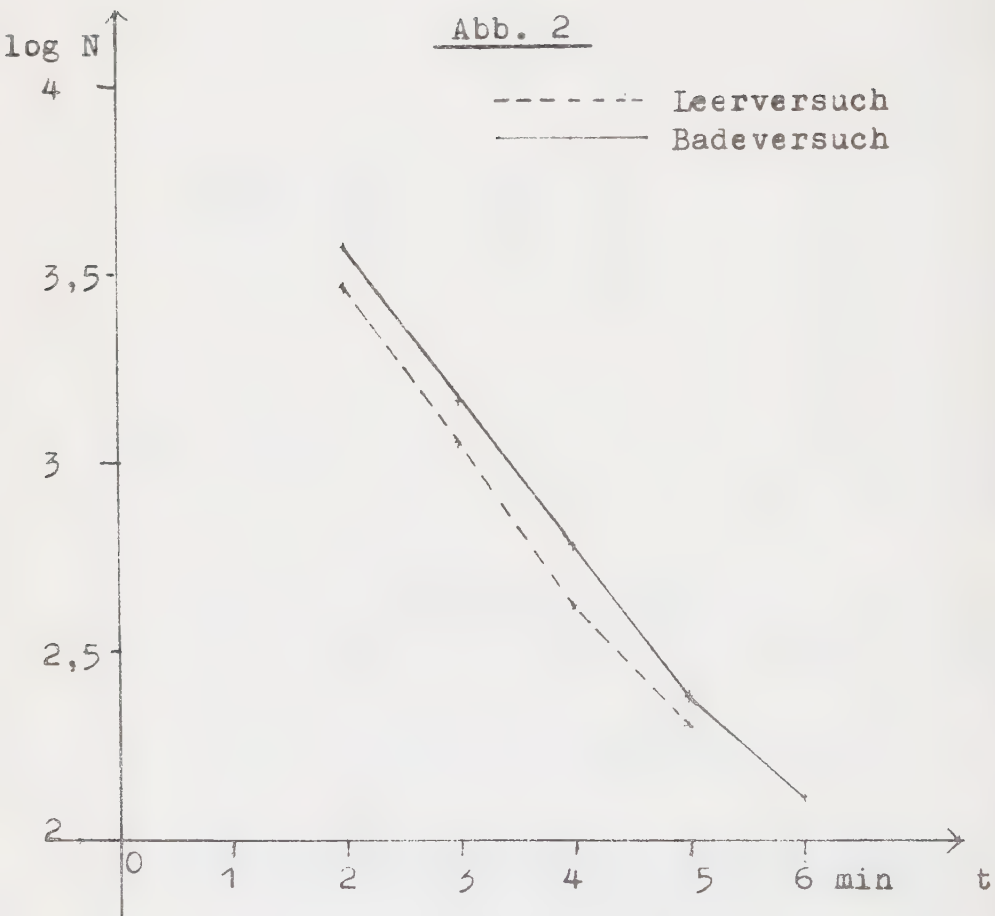
$$0,4343 (90 - 4 \times 20) = 4,343;$$

Aus den in der Tabelle enthaltenen Werten für $\log N_o$ und dem vorausgerechneten Nenner (in diesem Fall 4,343) läßt sich mit einer geeigneten Rechenmaschine das Ergebnis direkt bestimmen: $k_b = 0,85$.

Die so erhaltenen k-Werte sind ein Maß der Leberdurchblutung. Und zwar ist sie umso größer, je steiler die Gerade verläuft, also, je größer der k-Wert ist.

Zur Feststellung der Aktivitätsverteilung im Körper wurde ein Kaninchen 10 Tage nach dem Doppelversuch seziiert, und die Aktivität in den Organen bestimmt, indem kleine Proben etwa gleicher Größe im Bohrloch gemessen und die Impulse nach Abzug des Nullwerts auf das gesamte Organ bezogen wurden. Die Ergebnisse sind in einer Tabelle zusammengefaßt (Seite 19).





Organ	Gewicht d. Organs in g	Gewicht d. Probe in g	Impulse d. Probe in 1000	Impulse d. Organs in 1000	Aktivität d. Organs in %
Leber I		2,1	420		
II		<u>2,2</u>	<u>332</u>		
gesamt	69,7	4,3	752	12'200	98,95
Lunge	23,6	1,7	1,6	22,2	0,18
Milz	1,8	1,8	80,8	80,8	0,66
2 Nieren	21,1	1,5	1,8	<u>25,4</u>	<u>0,21</u>
				12'328,4	100,00

Die Aktivität der anderen Organe lag so wenig über dem Nullwert, daß deren Nichtberechnung nicht ins Gewicht fällt.

ERGEBNISSE

Bei den Reproduktionsversuchen wurden je 2 Leerversuche im Abstand von 60 min durchgeführt.

Tier Nr.	k_2	k_b	$k_b - k_a$	dk in % v. k_a
9	0,64	0,74	+0,10	+ 16
10	0,78	0,64	-0,14	- 18
11	0,82	0,88	+0,06	+ 7,3
12	0,79	0,80	+0,01	+ 1,3
13	0,85	0,87	+0,02	+ 2,4
52	0,96	0,99	+0,03	+ 3,1
53	0,90	0,99	+0,09	+ 10,0
54	0,92	0,93	+0,01	+ 1,1
55	0,85	1,10	+0,25	+ 29,0
Summe	7,51	7,94	+0,43	+ 52,2
N = 9				
Mittelwert	0,83	0,88	+0,048	+ 5,8

Für die Badeversuche wurden die 10 Tiere 45 min nach Beginn des Leerversuchs, also 15 min vor der 2. Kolloidinjektion, in ein 38 - 40°C warmes Bad gesetzt und dort für die Dauer des Versuchs gelassen. Bei entsprechend behutsamen Vorgehen verhielten sich die Kaninchen meist völlig ruhig.

Als weitere Versuchsserie wurde 8 anderen Kaninchen wieder 45 min nach dem Leerversuch und 15 min vor dem 2. Versuch Decholin in der von der Firma angegebenen Maximaldosis von 0,03 g/kg eingespritzt.

Badeversuche:

Tier Nr.	k_a	k_b	$k_b - k_a$	dk in % v. k_a
3	0,77	0,79	+ 0,02	+ 2,6
4	0,79	0,83	+ 0,04	+ 5,1
5	0,71	0,69	- 0,02	- 2,8
6	1,05	1,01	- 0,04	- 3,8
7	0,78	1,10	+ 0,32	+ 41,0
8	0,90	0,85	- 0,05	- 5,6
14	0,97	1,03	+ 0,06	+ 6,2
15	1,04	0,94	- 0,10	- 9,6
16	0,99	1,03	+ 0,04	+ 4,0
18	0,83	0,81	- 0,02	- 2,4
Summe	8,83	9,08	+ 0,25	+ 34,7
N = 10				
Mittel	0,88	0,91	+ 0,025	+ 3,5

Decholinversuche:

Tier Nr.	k_a	k_b	$k_b - k_a$	dk in % v. k_a
36	1,08	1,20	+ 0,12	+ 11,1
38	0,75	1,05	+ 0,30	+ 40,0
39	0,90	1,04	+ 0,14	+ 15,6
40	0,90	0,91	+ 0,01	+ 1,1
44	0,82	0,83	+ 0,01	+ 1,2
49	0,71	0,78	+ 0,07	+ 10,0
50	0,88	1,01	+ 0,13	+ 14,8
51	0,95	0,85	- 0,10	- 10,5
Summe	6,99	7,67	+ 0,68	+ 83,3
N = 8				
Mittel	0,87	0,96	+ 0,085	+ 10,3

Außerdem wurden ähnlich der Versuche von M e i e r (30) an Menschen Mineralwasser und zwar Mergentheimer Albertquelle nach Abbrauchen der Kohlensäure intravenös injiziert. Die Dosis wurde aber gegenüber den Versuchen von M e i e r verdoppelt auf 1,3 ml/kg Körpergewicht.

Tier Nr.	k_a	k_b	$k_b - k_a$	dk in % v. k_a
29	0,77	0,87	+ 0,10	+ 13,0
30	0,64	0,74	+ 0,10	+ 15,6
31	0,92	0,94	+ 0,02	+ 2,2
34	1,02	1,07	+ 0,05	+ 4,9
42	0,84	0,84	0,00	0,00
43	0,89	0,74	- 0,15	- 16,9
45	0,78	0,71	- 0,07	- 9,0
46	0,90	1,04	+ 0,14	+ 15,5
47	0,78	0,86	+ 0,08	+ 10,3
Summe	7,54	7,81	+ 0,27	+ 35,6
N = 9				
Mittel	0,84	0,87	+ 0,030	+ 4,0

STATISTISCHE PRÜFUNG

Diese Ergebnisse wurden einer statistischen Prüfung unterzogen. Zunächst wurde an Hand der Reproduktionsversuche die Methode selbst geprüft.

	k_a	k_b	$k_b - k_a$	in %
Mittelwert	0,834	0,880	0,048	+ 5,8
Standardabweichung		0,10;	$t = 1,41$	

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % ist die Differenz von k_b und k_a von + 5,8 % als nicht signifikant anzusehen. Die Reproduzierbarkeit der Methode ist damit statistisch gesichert.

Bei den Badeversuchen ist die Differenz zwischen den Mittelwerten der Leerversuche und denen der Badeversuche sogar noch kleiner.

	k_a	k_b	$k_b - k_a$	in %
Mittelwert	0,88	0,91	0,025	+ 3,5
Standardabweichung		0,11;	$t = 0,69$	

Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 60 % und läßt somit keinen signifikanten Unterschied in der Leberdurchblutung vor und während des Bades erkennen.

Die Decholinversuche zeigen die geringste Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % bei

Standardabweichung 0,12; $t = 2,02$

	k_a	k_b	$k_b - k_a$	in %
Mittelwert	0,87	0,96	0,085	+ 10,3

Trotzdem ist die Leberblutflußsteigerung von durchschnittlich 10 % nicht signifikant, da sie die höchste biologisch zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % überschreitet.

Auch die Versuche mit Mineralwasser zeigen keine signifikante Änderung der Leberdurchblutung.

	k_a	k_b	$k_b - k_a$	in %
Mittelwert	0,84	0,87	0,030	+ 4 %
Standardabweichung	0,09;		$t = 0,97$	

Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 40 %.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Prüfung zusammengestellt.

Gruppe	$\bar{d}$	in %	s^2	s	t	I. W.	Sign.
Reprod.	+ 0,048	5,8	0,0105	0,10	1,41	20 %	-
Badever.	+ 0,025	3,5	0,0131	0,11	0,69	60 %	---
Decholin.	+ 0,085	10,3	0,0140	0,12	2,02	10 %	.
Mineralw.	+ 0,030	4,0	0,0085	0,09	0,97	40 %	--

Zeichenerklärung:

$\bar{d}$	Mittelwert der Differenz
s^2	Varianz der Differenz
s	Standardabweichung
I. W.	Irrtumswahrscheinlichkeit
Sign.	Signifikanzurteil

Bestimmt man den k-Wert aller Tiere bei nicht beeinflusster Leberdurchblutung, so erhält man bei den Reproduktionsversuchen und den Leerversuchen der anderen Gruppen - insgesamt 54 - einen Mittelwert

von $0,86 \pm 0,06$; Varianz $s^2 = 0,0233$ Standardabweichung $s = 0,15$

Innerhalb der Vertrauensgrenzen von $\pm 0,06$ entsprechend $\pm 7\%$ liegen aber nur 37% aller Werte, 37% liegen unterhalb, 26% oberhalb des Vertrauensbereiches. Es liegt somit eine biasfreie Normalverteilung vor.

DISKUSSION

Die Methode ist bei Kaninchen in ihrer Reproduzierbarkeit von Z w a n z - g e r (41) bewiesen und hier nachgeprüft worden. Die dabei erhaltenen k-Werte geben nur ein relatives Maß der Leberdurchblutung, das in einem Doppelversuch einen Schluß auf eine Durchblutungsänderung zuläßt. Es ist nicht berechtigt, von dem k-Wert rechnerisch auf das Leberminutenvolumen zu schließen, weil die Extraktionsrate bei einmaligem Leberdurchgang des Blutes nicht genügend genau bekannt ist.

Wie aus der Mitteilung sämtlicher Leberversuche ersichtlich, liegt der k-Wert bei Kaninchen übereinstimmend mit D o b s o n und J o n e s (17) bei $0,86 \pm 0,06$ und damit viel höher als der des Menschen, der von P a b s t, P e l l e r und Behringer (34) mit $0,146 \pm 0,052$ angegeben wird. Daraus ergibt sich, daß beim Kaninchen die Abfallkurve nur über eine viel geringere Zeitspanne gerade verläuft und für die Berechnung des k-Wertes brauchbar ist. Bei den hier beschriebenen Versuchen wurden nur die Werte von 2 bis 6 min verwendet, da die späteren Zählraten meist um weniger als 100 Impulse/min über der Restaktivität lagen, und somit die Meßungenauigkeit eine zu große Rolle spielen würde.

Daß innerhalb des für den Mittelwert von $k = 0,86$ berechneten Vertrauensintervalls von $\pm 7\%$ nur gut ein Drittel (37%) aller Werte liegen, während die anderen Werte zu ähnlichen Teilen oberhalb (26 %) und unterhalb (37%) des Bereichs liegen, läßt auf eine Normalverteilung schließen. Man kann also nicht von einer Einzelmessung etwas über den Leberblutfluß eines Tieres sagen.

Der Gruppenvergleich ist aber durchaus möglich, da bei den Reproduktionsversuchen die durchschnittliche Differenz zwischen Erst- und Zweitversuch nur 5,8 % betrug. Voraussetzung ist allerdings, daß die Schwankung nicht kurzfristig ist, weil sie sonst durch die Kolloidclearancemethode nicht erfaßt wird.

Bei den Badeversuchen ergab sich mit einer durchschnittlichen Steigerung der Leberdurchblutung um 3,5 % bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 60 % keine signifikante Änderung im Gegensatz zu den Angaben von P e l l e r (36), der eine Abnahme fand. Das mag unter anderem daran liegen, daß der hydrostatische Druck im Leberbereich beim Kaninchen seiner geringen Größe wegen sehr klein ist. Die Eintauchtiefe dürfte zwischen 1 und 5 cm liegen. Das Argument von B e h r i n g e r (2), daß die Schwerelosigkeit der Organe

im Bad eine Rolle spiele, ist falsch, da es Schwerelosigkeit nur gibt, wo keine Beschleunigung herrscht oder ihr kein Widerstand entgegengesetzt wird. Das trifft im Bad nicht zu. Vielmehr wirkt hier die volle Schwerkraft der Erde, der anstatt einer festen Unterlage der Auftrieb des Wassers entgegenwirkt. Es muß außerdem beachtet werden, daß die Tiere im Bad auf dem Bauch liegen.

Wie von D e m l i n g beim Menschen wurde hier beim Kaninchen eine Vermehrung des Leberminutenvolumens durch intravenöse Gabe von Dehydrocholsäure-Natrium (Decholin^(R)) gefunden. Die Steigerung um 10,3 % ist allerdings nicht signifikant, jedoch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 10 %. Bei Vermehrung von N kann eine Signifikanz erwartet werden. Diese Versuche wurden durchgeführt, um zu prüfen, ob die Radiogoldmethode empfindlich genug ist, mit anderen Methoden gefundene Ergebnisse zu reproduzieren.

Die Versuche mit intravenöser Injektion hoher Dosen des als leberwirksam bekannten Mineralwassers aus der Mergentheimer Albertquelle zeigten keine Durchblutungssteigerung, auf die die von M e i e r (30) gefundene Cholesesteigerung zurückzuführen wäre.

Die geringgradige Steigerung um 4 % liegt noch innerhalb der Fehlerbreite der Methode (vergleiche Reproduktionsversuche) und ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 40 % behaftet.

Durch die hier beschriebenen Versuche wird die Ansicht von B r a u e r (7) bekräftigt, daß die Leberdurchblutung unabhängig vom Bedarf stets optimal eingestellt ist. Eine durch äußere oder innere Ursachen hervorgerufene Änderung wird so rasch wie möglich wieder ausgeglichen, wobei sich das arterielle und das portale Kreislaufsystem in großem Umfang ergänzen können. Die dabei auftretenden Schwankungen sind sehr kurzfristig, so daß sie nur mit dafür empfindlichen Methoden nachgewiesen werden können. Die Leberzellen stellen ihre Zelleistung nach dem Bedarf ein und können sie unabhängig von ihrer Versorgung nach beiden Richtungen verändern, wie K i n z l m e i e r, W o l f und H e n n i n g (27) feststellten.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde mit der Radiogoldclearancemethode die Leberdurchblutung bei Kaninchen unter Einwirkung verschiedener therapeutischer Maßnahmen untersucht. Ein thermoindifferentes Bad und die intravenöse Verabreichung von Mergentheimer Albertquelle verändern die Leberdurchblutung nicht, Decholin steigert sie um 10 %, jedoch nicht statistisch signifikant.

Herrn Professor Dr. H.W. P a b s t danke ich
für die Überlassung des Themas und für sein för-
derndes Interesse an dem Fortschreiten der Arbeit.

Herrn Dr. J. K l e m m danke ich für seine
große Hilfsbereitschaft bei allen praktischen und
theoretischen Fragen und seine Anleitung zur
statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

LITERATUR

1. BARROW, J. , TULLIS, J.L. and CHAMBERS, F.W. :
 Effect of X-Radiation and Antihistamine
 Drugs on the Reticulo-Endothelial System
 Measured with Colloidal Radiogold.
 Am. J. of Physiol. 164, 822 (1951)

2. BEHRINGER, W. :
 Isotopenstudien über die Wirkung physikalisch-
 therapeutischer Maßnahmen auf die Leber-
 durchblutung.
 Dissertation, München 1962

3. BIOZZI, G. , HALPERN, B.N. et STIFFEL, C. :
 La cinétique de l'épuration sanguines des
 suspension colloidal comme mesure de la
 circulation hépatique.
 Strahlentherapie Sdb. 38, 93 (1958)

4. BLALOCK, A. and MASON, M.F. : Observation on the Blood Flow and Gaseous
 Metabolism of the Liver of Unanesthetized
 Dogs.
 Am. J. of Physiol. 117, 328 (1936)

5. BOCK, H.E. , GRAF, K. und HENSEL, H. :
 Fortlaufende Registrierung der Leberdurch-
 blutung am Menschen mit einer Wärmeleit-
 sonde.
 Klin. Wschr. 35, 487 (1957)

6. BRADLEY, S.E. :
 Die Messung der Leberdurchblutung von
 Mensch und Tier.
 Klin. Wschr. 34, 617 (1956)

7. BRAUER, R.W. :
 Liver Circulation and Function
 Physiol. Rev. 43, 115 (1963)

8. BRAUER, R.W. , PESOTTI, R.L. and KREBS, J.S. :
 The Distribution and Exkretion of S³⁵
 Labeled Sulfobromophthalein-Sodium
 Administered to Dogs by Continuous
 Infusion.
 J. Clin. Invest. 34, 35 (1955)

9. BRAUER, R.W., LEONG, G.F., McELROY, R.F. and
HOLLOWAY, R.J.:
Circulatory Pathways in the Rat Liver als
Revealed by P³² Chromic Phosphate Col-
loid Uptake in the Isolated Perfused Liver
Preparation.
Am.J. of Physiol. 184, 593 (1956)
10. BRÜGEL, H.:
Die Messung der portalen Hypertension.
Klin. Wschr. 30, 835 (1952)
11. COHN, C., LEVINE, R. and STREICHER, D.:
The Rate of Removal of Intravenously
Injected Bromsulphalein by the Liver and
Extrahepatic Tissues of the Dogs.
Am.J. of Physiol. 150, 299 (1947)
12. DEMLING, L.:
Über die Durchblutung der Leber.
Dt. med. Wschr. 88, 847 (1963)
13. DEMLING, L. und GROMOTKA, R.:
Über eine unblutige kalorimetrische Methode
zur fortlaufenden Bestimmung der entero-
portalen Durchblutung.
Dr. med. Wschr. 82, 1826 (1957)
14. DEMLING, L. und GROMOTKA, R.:
Das Verhalten der Pfortaderdurchblutung unter
dem Einfluß äußerlicher Wärme- und Kälte-
applikation.
Klin. Wschr. 35, 1206 (1957)
15. DEMLING, L. und GROMOTKA, R.:
Darm- und Pfortaderdurchblutung des
Menschen unter dem Einfluß konservativer
Behandlung.
Klin. Wschr. 37, 1133 (1959)
16. DEMLING, L. und GROMOTKA, R.:
Über den Einfluß von heißen Kataplasmen
und Bettruhe auf die Durchblutung der
menschlichen Leber in therapeutischer Sicht.
Klin. Wschr. 38, 599 (1960)
17. DOBSON, E.L. and JONES, H.B.: The Behaviour of Intravenously Injected
Particulate Material.
Act. Med. Scand. Suppl. 273, 144, 1 (1952)

18. GRAB, W. , JANSSEN, W.S. und REIN, H. :
Die Leber als Blutdepot.
Klin. Wschr. 8, 1539 (1929).
19. GRABNER, G. und NEUMAYR, A. : Eine neue semiquantitative Methode
zur fortlaufenden Bestimmung der
Leberdurchblutung.
Wiener Z. Inn. Med. 37, 445 (1956)
20. GRABNER, G. , KAINDL, F. , KOHN, P. und NEUMAYR, A. :
Der Einfluß von Adrenalin und Nor-
Adrenalin auf die Leberdurchblutung.
Z. f. Kreisl. Forsch. 47, 405 (1958)
21. GRINDLAY, J. H. , HERRICK, J. P. and MANN, F. C. :
Measurement of the Blood Flow of the
Liver.
Am.J. of Physiol. 132, 489 (1941)
22. GRODINS, F. S. , OSBORNE, S. L. , IVY, A. C. and GOLDMAN, L. :
The Effect of Bile Acids on Hepatic
Blood Flow.
Am.J. of Physiol. 132, 375 (1941)
23. HENNING, N. , DEMLING, L. und KINZLMEIER, H. :
Die enterale Acetylenresorption, eine
Methode zur pharmakologischen Funktions-
prüfung des menschlichen Pfortader-
kreislaufs.
Dt. Arch. f. klin. Med. 197, 288 (1950)
24. HENNING, N. , KINZLMEIER, H. und DEMLING, L. :
Die enterale Acetylenresorptionsprobe,
eine neue Methode zur Prüfung der Leber-
funktion.
25. HÖFER, R. , NEUMAYR, A. , PARZER, O. und VETTER, H. :
Die Bestimmung der Leberdurchblutung
beim Menschen.
Klin. Wschr. 33, 792 (1955)
26. HÖFER, R. und VETTER, H. : Radiogold- und Bromsulphalein-Clearance
des Plasmas als klinischer Test der
Leberfunktion.
Strahlentherapie Sdb. 38, 115 (1958)

27. KINZLMEIER, H. , WOLF, F. und HENNING, N. :
Die Prüfung der Leberdurchblutung mit Radio-
bengalrot unter Muskularbeit und lokalen thermi-
schen Reizen.
Gastroenterologia 91, 303 (1959)
28. KUMMER, P. und OTT, A. : Untersuchung der Leberdurchblutung unter der
Wirkung von Thioctsäure und anderen Arznei-
mitteln.
MMW 101, 2399 (1959)
29. LANDES, G. und KUMMER, P. :
Hämodynamische und chemische Leberfunktions-
prüfung mittels kombinierter Radiogold- und
Bromsulfaleinclearance.
MMW 100, 1525 (1958)
30. MEIER, M.S. :
Experimentelle Beiträge zu den Trinkkuren bei
Leber- und Galleerkrankungen.
Intern. Kongr. f. Balneol. und med. Klimatol.
Baden-Baden 1962
31. NEUMAYR, A. :
Hepatoportale Kreislaufuntersuchungen beim
Menschen.
Wien. Z. Inn-Med. 37, 1 (1956)
32. NEUMAYR, A. , FALKNER, R. und VETTER, H. :
Die Bestimmung des Blutflusses durch die Leber
mit kolloidalem radioaktiven Gold.
Strahlentherapie Sdb. 33, 230 (1955)
33. PABST, H.W. :
Leberdurchblutung und physikalische Therapie.
Arch. f. physik. Ther. 14, 223 (1962)
34. PABST, H.W. , PELLER, P. und BEHRINGER, W. :
Isotopenstudien über die Leberdurchblutung und
ihre Beeinflußbarkeit.
Klin. Wschr. 40, 505 (1962)
35. PABST, H.W. und KLEMM, J. :
Isotopenstudien über die Leberdurchblutung und
ihre Beeinflussung durch Teilkörperbestrahlung.
Deutscher Röntgenkongr. 1963, Georg-Thieme-
Verlag, 259 (1964)

36. PELLER, P. :
Die Kolloidclearance als Indikator der
Leberdurchblutung unter der Wirkung
physikalischer Therapie.
Dissertation, München 1962
37. SCHWIEGK, H. :
Untersuchungen über die Leberdurch-
blutung und den Pfortaderkreislauf.
Naunym-Schmiedebergs Arch. f. d. exp.
Path. und Pharm. 168, 693 (1932)
38. USADEL, W. :
Die Kreislaufstörung bei der freien eitri-
gen Bauchfellentzündung und der Ein-
fluß der Darmbewegung auf den Pfort-
aderkreislauf.
Arch. f. klin. Chir. 142, 423 (1926)
39. VETTER, H. , FALKNER, R. und NEUMAYR, A. :
The Disappearance Rate of Colloidal
Radiogold from the Circulation and its
Application to the Estimation of Liver
Blood Flow in Normal and Cirrhotic
Subjects.
J. Clin. Invest. 33, 1954 (1954)
40. WOLF, F. , HENNING, N. und KINZLMEIER, H. :
Die Untersuchung der Leberdurchblutung
mit Radiobengalrot bei Gesunden und
Leberkranken.
Dr. med. Wschr. 83, 747 (1958)
41. ZWANZGER, G. :
Der Einfluß der ionisierenden Strahlen
auf die Leberdurchblutung des Kaninchens.
Dissertation München (1964).

LEBENS LAUF

Am 12. Januar 1941 wurde ich als zweites Kind des Diplom-Volkswirtes Dr. Wilhelm B a u e r in Berlin geboren. Im August 1943 wurden wir aus Berlin evakuiert und kamen nach Seefeld/Obb. Ich besuchte von 1947 bis 1951 die Volksschule in Oberalting und kam dann auf das Humanistische Gymnasium München-Pasing, wo ich nach neun Klassen im Juli 1960 absolvierte.

Für das Wintersemester 1960/61 schrieb ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg als Student der Medizin ein und legte nach zwei Semestern die naturwissenschaftliche und nach weiteren drei Semestern im Wintersemester 1962/63 die ärztliche Vorprüfung ab. Das erste klinische Semester blieb ich noch in Erlangen.

Im Wintersemester 1963/64 kam ich nach München, wo ich auf der Abteilung Nuklearmedizin des Instituts für Physikalische Therapie und Röntgenologie unter Leitung von Professor Dr. Pabst die vorliegende Dissertationsarbeit aufnahm und gleichzeitig die klinischen Fächer weiterstudierte.

Im August 1966 habe ich das medizinische Staatsexamen bestanden.

